

(19)



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets

(X)
US 5641516



(11) Veröffentlichungsnummer: **0 596 203 A1**

(12)

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(21) Anmeldenummer: **93112464.8**

(51) Int. Cl.⁵: **A61K 9/20**

(22) Anmeldetag: **04.08.93**

(30) Priorität: **13.08.92 DE 4226753**

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:
11.05.94 Patentblatt 94/19

(84) Benannte Vertragsstaaten:
**AT BE CH DE DK ES FR GB GR IE IT LI NL PT
SE**

(71) Anmelder: **BASF Aktiengesellschaft**
Carl-Bosch-Strasse 38
D-67063 Ludwigshafen(DE)

(72) Erfinder: **Grabowski, Sven, Dr.**
Pfalzgrafenstrasse 53
D-6700 Ludwigshafen(DE)
Erfinder: **Sanner, Axel, Dr.**
Lorscher Ring 2 c
D-6710 Frankenthal(DE)
Erfinder: **Rosenberg, Joerg, Dr.**
Bruchstrasse 29
D-6701 Ellerstadt(DE)

(54) **Wirkstoffe und wasserlösliche Polymeren enthaltende Zubereitungen in Form fester Teilchen.**

(57) Wirkstoffe enthaltende Zubereitungen in Form fester Teilchen, erhältlich durch innige Vermischung des Wirkstoffes mit einer wasserlöslichen Schmelze aus

a) 10 bis 90 Gew.-% eines wasserlöslichen Polymeren A einer Viskosität V_a von 1.000 bis 120.000 cps und

b) 10 bis 90 Gew.-% eines wasserlöslichen Polymeren B einer Viskosität V_b von 1 bis 500 cps

als Trägersubstanz, wobei die Viskositäten V_a und V_b diejenigen einer 2 gew.-%igen wäßrigen Lösung bei 20 °C sind, gemessen nach der Kapillarmethode ASTM D 2363-72 (Europäisches Arzneibuch, Bd. III, S. 37), und Verarbeitung der Schmelze unter Formgebung zu den Teilchen.

EP 0 596 203 A1

Die vorliegende Erfindung betrifft Wirkstoffe enthaltende Zubereitungen in Form fester Teilchen, erhältlich durch innige Vermischung des Wirkstoffes mit einer wasserlöslichen Schmelze aus

a) 10 bis 90 Gew.-% eines wasserlöslichen Polymeren A einer Viskosität V_a von 1.000 bis 120.000 cps und

b) 10 bis 90 Gew.-% eines wasserlöslichen Polymeren B einer Viskosität V_b von 1 bis 500 cps als Trägersubstanz, wobei die Viskositäten V_a und V_b diejenigen einer 2 gew.-%igen wäßrigen Lösung bei 20 °C sind, gemessen nach der Kapillarmethode ASTM D 2363-72 (Europäisches Arzneibuch, Bd. III, S. 37), und Verarbeitung der Schmelze unter Formgebung zu den Teilchen.

Außerdem betrifft die Erfindung ein Verfahren zur Herstellung dieser Zubereitungen sowie deren Verwendung für die Zwecke der Human- und Veterinärmedizin sowie des Pflanzenschutzes.

Wirkstoffe enthaltende Zubereitungen aus wasserlöslichen Polymeren als Trägersubstanz mit verzögerter Wirkstofffreisetzung sind allgemein bekannt. Die verzögerte Freisetzung wird üblicherweise durch schwer lösliche oder unlösliche Zusatzstoffe wie Copolymerisate aus Methylmethacrylat und Acrylsäure sowie Wachse und Fette erreicht (US-A 3 432 592).

In der EP-A 440 462 sind wirkstoffhaltige Zubereitungen in Form gepreßter Tabletten beschrieben, die Mischungen aus hochviskosen und niederviskosen Hydroxypropylmethylcellulosen als Trägersubstanzen enthalten. Nachteil dieser Zubereitungsformen ist, daß sie hinsichtlich der Freisetzung zu wünschen übrig lassen, da der Wirkstoff kristallin in der polymeren Trägersubstanz eingebettet ist und nach Einnahme nicht vollständig resorbiert werden kann. Außerdem ist eine gleichmäßig verzögerte Freisetzung nur bei bestimmten Mischungsverhältnissen von hoch- zu niederviskoser Hydroxypropylmethylcellulose zu beobachten. Ferner ist die Herstellung dieser Zubereitungsformen technisch sehr aufwendig, da hierbei ein hoher Preßdruck und - für einheitliche Korngrößen - mehrfache Siebvorgänge erforderlich sind.

Der Erfindung lagen daher Wirkstoffe enthaltende Zubereitungen in Form fester Teilchen mit einer verzögerten und gleichmäßigen Wirkstofffreisetzung sowie guter Resorption als Aufgabe zugrunde.

Demgemäß wurden die eingangs definierten wirkstoffhaltigen Zubereitungen gefunden.

Weiterhin betrifft die Erfindung ein Verfahren zu deren Herstellung, ihre Darreichungsformen sowie ihre Verwendung für die Zwecke der Human- und Veterinärmedizin sowie des Pflanzenschutzes, in denen die Wirkstoffe verzögert freigesetzt werden sollen.

Die erfindungsgemäßen Zubereitungen enthalten als Trägersubstanz eine wasserlösliche Schmelze aus

a) einem wasserlöslichen Polymeren A einer Viskosität V_a von 1.000 bis 120.000 cps, vorzugsweise 3.500 bis 120.000 cps und

b) einem wasserlöslichen Polymeren B einer Viskosität V_b von 1 bis 500 cps, vorzugsweise 1 bis 100 cps,

wobei die Viskositäten V_a und V_b diejenigen einer 2 gew.-%igen wäßrigen Lösung bei 20 °C sind, gemessen nach der Kapillarmethode ASTM D 2363-72 (Europäisches Arzneibuch, Bd. III, S. 37).

Die wasserlösliche Schmelze setzt sich aus

a) 10 bis 90 Gew.-%, vorzugsweise 10 bis 50 Gew.-% eines Polymeren A und

b) 10 bis 90 Gew.-%, vorzugsweise 50 bis 90 Gew.-% eines Polymeren B

zusammen.

Als wasserlösliche Polymere A mit einer Viskosität V_a kommen folgende gelbildende Substanzen in Betracht:

- Alkylcellulosen wie Methylcellulose
- Hydroxyalkylcellulosen wie Hydroxymethylcellulose, Hydroxyethylcellulose, Hydroxypropylcellulose und Hydroxybutylcellulose
- Hydroxyalkylalkylcellulosen wie Hydroxyethylmethylcellulose und Hydroxypropylmethylcellulose
- Carboxyalkylcellulosen wie Carboxymethylcellulose
- Alkalimetallsalze der Carboxyalkylcellulosen wie Natriumcarboxymethylcellulose
- Carboxyalkylalkylcellulosen wie Carboxymethylethylcellulose
- Carboxyalkylcelluloseester
- Stärken
- Pektine wie Natriumcarboxymethylamylopektin
- Chitinderivate wie Chitosan
- Polysaccharide wie Alginsäure, ihre Alkalimetall- und Ammoniumsalze, Carrageenane, Galaktomannane, Tragant, Agar-Agar, Gummi arabicum, Guar gummi und Xanthangummi
- Polyacrylsäure und ihre Salze
- Polymethacrylsäure und ihre Salze
- Polyvinylalkohol
- Polyvinylpyrrolidon

- Polyalkylenoxide wie Polyethylenoxid und Polypropylenoxid und Copolymere aus Ethylenoxid und Propylenoxid sowie Gemische dieser Substanzen.

Als Polymere A sind Methylcellulose, Hydroxypropylcellulose und Hydroxypropylmethylcellulose bevorzugt, insbesondere Hydroxypropylmethylcellulose.

Als wasserlösliche Polymere B mit einer Viskosität V_b seien

- Alkylcellulosen wie Methylcellulose
- Hydroxyalkylcellulosen wie Hydroxymethylcellulose, Hydroxyethylcellulose, Hydroxypropylcellulose und Hydroxybutylcellulose
- Hydroxyalkylalkylcellulosen wie Hydroxyethylmethylcellulose und Hydroxypropylmethylcellulose
- Polyvinylalkohol
- Polyvinylpyrrolidon
- Polyvinylacetat
- N-Vinylpyrrolidon-Vinylacetat-Copolymere

sowie deren Gemische genannt.

Als Polymere B sind Hydroxypropylcellulose, Polyvinylpyrrolidon und N-Vinylpyrrolidon-Vinylacetat-Copolymere bevorzugt, insbesondere Hydroxypropylcellulose und Copolymere aus 40 bis 70 Gew.-% N-Vinylpyrrolidon und 30 bis 60 Gew.-% Vinylacetat.

Unter "wasserlöslich" ist zu verstehen, daß sich bei 20 °C in 100 g Wasser mindestens 0,5 g, bevorzugt 2 g des Polymeren auflösen bzw. unter Gelbildung lösen.

Als Wirkstoffe kommen neben Vitaminen beispielsweise die in der EP-A 240 904 aufgeführten Verbindungen in Betracht, wobei hier vorzugsweise solche geeignet sind, welche auch in der zitierten Schrift als besonders bevorzugte Wirkstoffe genannt sind. Das erfindungsgemäße Prinzip eignet sich besonders für Zubereitungen mit dem Herzkreislaufmittel Nifedipin (1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-4-(2'-nitrophenyl)-3,5-pyridindicarbonsäuredimethylester) als Wirkstoff.

Darüber hinaus sind unter den Wirkstoffen auch diejenigen zu verstehen, die als bioaktive Substanzen im Bereich des Pflanzenschutzes eingesetzt werden.

Um die erfindungsgemäßen Zubereitungen herzustellen, können die Wirkstoffe entweder direkt als Mischung mit den Polymeren A und B verschmolzen werden oder mit der bereits vorliegenden Polymer-schmelze gemischt werden.

In den erfindungsgemäßen Zubereitungen kann der jeweilige Wirkstoff in amorpher Form, nahezu homogen in der Schmelze verteilt, vorliegen, was für eine gleichmäßig verzögerte Freisetzung und gute Resorption von Vorteil ist. Üblicherweise bezeichnet man die molekulardispers in einer Polymerschmelze vorliegenden Stoffe auch als "feste Lösungen".

Die Wirkstoffe können - je nach Wirksamkeit und Freisetzungsgeschwindigkeit - in unterschiedlichen Konzentrationen in den erfindungsgemäßen Zubereitungen enthalten sein. So sind Wirkstoffmengen pro Dosiseinheit von ca. 0,1 bis 90 Gew.-% - bezogen auf die Schmelze - möglich, vorzugsweise liegen sie bei 0,5 bis 60 Gew.-%.

Im übrigen erfolgt die Vermischung des Wirkstoffes mit der Schmelze in an sich bekannter Weise in Extrudern, vorzugsweise in Ein- und Doppelschneckenextrudern in einem Temperaturbereich zwischen 50 und 200 °C. Die Formgebung der wirkstoffhaltigen Schmelze zu den erfindungsgemäßen Zubereitungen kann beispielsweise durch Kalandrierung des Extrudates nach der in der EP-A 240 906 beschriebenen Methode sowie nach dem aus der DE-A 38 30 355 bekannten Verarbeitungsverfahren durch Zerkleinerung des Extrudates mit rotierenden Messern in volumengleiche - noch verformbare - Stücke mit erstarrter Oberfläche und anschließendes Verpressen zu Tabletten in den üblichen Tablettiermaschinen erfolgen.

Man kann die Vermischung des Wirkstoffes mit der Schmelze auch in anderen hierfür geeigneten Apparaturen, mit denen man üblicherweise Kunststoffe verarbeitet, z.B. Kalandern und Spritzgußformen, vornehmen.

Außerdem können die erfindungsgemäßen Zubereitungen die üblichen pharmazeutischen Hilfsstoffe wie Füllmittel, Schmiermittel, Formentrennmittel, Fließregulierungsmittel, Weichmacher, Farbstoffe und Stabilisatoren, in Mengen bis zu ca. 50 Gew.-% bezogen auf die wirkstoffhaltige Schmelze (= 100 %) enthalten.

Als Füllstoffe seien z.B. die Oxide von Magnesium, Aluminium, Silizium und Titan genannt, wobei die Menge an Füllstoff vorzugsweise bei ca. 0,05 bis 50 Gew.-% liegt.

Als Schmier- und Formentrennmittel seien z.B. Calcium-, Magnesium- und Aluminiumstearat sowie Talk und Silicone genannt, wobei die Menge vorzugsweise bei ca. 0,1 bis 3 Gew.-% liegt.

Als Fließregulierungsmittel seien z.B. die Mono-, Di- und Triglyceride der langkettigen Fettsäuren, Wachse und Lecithine genannt, wobei die Menge vorzugsweise bei ca. 0,1 bis 5 Gew.-% liegt.

Als Weichmacher seien z.B. neben niedermolekularen Polyalkylenoxiden wie Polyethylenglykol, Polypropylenglykol und Polyethylenpropylenglykol auch mehrwertige Alkohole wie Propylenglykol, Glycerin, Pentaerythrit und Sorbit sowie Natriumdiethylsulfosuccinat, Mono-, Di- und Triacetat des Glycerin und Polyethylenglykolstearinsäureester genannt. Dabei liegt die Menge an Weichmacher vorzugsweise bei ca. 0,5 bis 15 Gew.-%.

Als Farbstoffe seien z.B. Azofarbstoffe, organische und anorganische Pigmente sowie natürliche Färbemittel genannt, wobei die Menge vorzugsweise bei ca. 0,5 bis 3 Gew.-% liegt.

Als Stabilisatoren seien beispielsweise Lichtstabilisatoren, Antioxidantien, Radikalfänger und Stabilisatoren gegen mikrobiellen Befall genannt, wobei ihre Menge vorzugsweise bei ca. 0,01 bis 0,05 Gew.-% liegt.

Ferner können saure Zusatzstoffe zur Steuerung der Wirkstofflöslichkeit enthalten sein. Üblich sind z.B. Zitronensäure und Bernsteinsäure.

Es ist möglich, entweder die Hilfsstoffe in die bereits wirkstoffhaltige Polymerschmelze zu mischen oder zusammen als Mischung mit den Wirkstoffen in die Polymerschmelze einzuarbeiten. Ferner können Gemische aus Hilfsstoffen, Wirkstoffen sowie den Polymeren A und B direkt verschmolzen werden. Im allgemeinen ist es üblich, nach der letztgenannten Methode vorzugehen.

Die erfindungsgemäßen wirkstoffhaltigen Zubereitungen werden in Form von Pulvern, Granulaten, Tabletten und Pellets eingesetzt und für die Zwecke der Human- und Veterinärmedizin sowie des Pflanzenschutzes, in denen die Wirkstoffe verzögert freigesetzt werden sollen, verwendet.

Um eine zusätzliche Verzögerung der Wirkstofffreisetzung zu erreichen, können die erfindungsgemäßen Zubereitungen mit Überzugsmaterialien wie Ethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, Celluloseacetatphthalat, Polymethacrylaten und Schellack umhüllt werden. Insbesondere für die Zwecke der Humanmedizin empfiehlt es sich, die Zubereitungen mit Farbüberzügen z.B. aus Titandioxid und aus Buntpigmenten zur Verbesserung des Aussehens zu überziehen. Zur Geschmacksverbesserung eignen sich Überzüge beispielsweise aus Glucose, Saccharose, Xylit und Mannit.

Die neuen Wirkstoffe enthaltenden Zubereitungen in Form fester Teilchen weisen gegenüber denen des Standes der Technik Vorteile auf, indem sie unabhängig von der stofflichen Zusammensetzung die Wirkstoffe gleichmäßig verzögert bei guter Resorption freisetzen, ohne dabei unlösliche Rückstände zu hinterlassen. Die nahezu homogene Verteilung des Wirkstoffes in der polymeren Trägersubstanz in Form einer festen Lösung wird durch einfache Herstellmethoden ohne häufige Siebvorgänge und ohne hohe Preßdrücke erreicht.

Beispiele 1 bis 7

Für die Herstellung der Wirkstoffe enthaltenden Zubereitungen wurden die folgenden kommerziell erhältlichen Polymeren verwendet:

Polymere A:

A/1 Methylcellulose, $V_a = 8.000$ cps (Metolose® SM 8000 der Firma Shin-Etsu Chemical)

A/2 Hydroxypropylmethylcellulose, $V_a = 4.000$ cps (Methocel® F4 M der Firma Dow Chemical)

A/3 Hydroxypropylmethylcellulose, $V_a = 100.000$ cps (Methocel® K100 M der Firma Dow Chemical)

Polymere B:

B/1 Copolymerisat aus 60 Gew.-% N-Vinylpyrrolidon (NVP) und 40 Gew.-% Vinylacetat, $V_b = 5$ cps (Kollidon® VA 64 der Firma BASF AG)

B/2 Hydroxypropylmethylcellulose, $V_b = 100$ cps (Methocel® K100 LV der Firma Dow Chemical)

B/3 Hydroxypropylcellulose, $V_a = 2$ cps (Klucel® EF der Firma Hercules)

Als Hilfsstoffe C wurden folgende Substanzen verwendet:

C/1 Polyethylenglykolstearinsäureester (PEG-9 stearat; Macrogolstearat 400 nach DAB 9) (Cremophor® S9 der Firma BASF AG)

C/2 Polyethylenglykol, $M_w = 4.000$ (Lutrol® E 4000 der Firma BASF AG)

C/3 Polyethylenglykol, $M_w = 6.000$ (Lutrol® E 6000 der Firma BASF AG)
(M_w = mittleres Molekulargewicht, Gewichtsmittel)

Zu den in der Tabelle unter den Beispielen 1 bis 7 angegebenen Mengen der Polymeren A und B wurden zum Teil noch die Hilfsstoffe C und jeweils der Wirkstoff Nifedipin in den dort genannten Mengen gemischt.

Die gesamte Mischung wurde in einem Doppelschneckenextruder hergestellt und danach extrudiert, wobei der Extrudermantel über fünf Temperaturzonen (60, 80, 100, 120 und 130 °C) beheizt wurde. Der über die jeweils unterschiedlich beheizte Extruderdüse (130 bis 150 °C) austretende Polymerschmelzenstrang wurde in einem Kalandrier mit einander gegenüberliegenden nach innen gewölbten Vertiefungen in den Walzenm

mänteln eingeführt und zu 250 mg-Tabletten formgeprägt.
Die Wirkstofffreisetzung wurde mittels der Rührflügelmethode (paddle-Methode nach USP XXI, US-Arzneibuch) gemessen. Diese In-vitro-Prüfungsmethode dient zur Bestimmung der Lösungsrate von wirkstoffhaltigen Formlingen (z.B. -Tabletten).

Hierzu wurden 900 ml einer Phosphatpufferlösung mit dem pH-Wert von 6,8 in einem 1-l-Gefäß mit Rundboden auf 37 °C temperiert. Während des Prüfungsvorganges befand sich die zu prüfende 250 mg-Tablette auf dem Rundboden des Gefäßes zentral unter dem Rührflügel, der sich mit einer Drehzahl von 100 U/min bewegte. Nach einer Versuchsdauer von jeweils 8 Stunden wurde die Menge an freigesetztem Wirkstoff UV-spektroskopisch bestimmt. In allen Fällen war eine zur Zeit proportionale Wirkstofffreisetzung zu beobachten.

Die Einzelheiten dieser Versuche sowie deren Ergebnisse sind der Tabelle zu entnehmen.

Tabelle

Beispiel	Polymer A (Gew.-%)	Polymer B (Gew.-%)	Hilfsstoff C (Gew.-%)	Nifedipin (Gew.-%)	Temperatur der Düse (°C)	Wirkstofffreisetzung nach 8h (%)
1	50 A/1	50 B/1	-	25	140	64
2	50 A/2	50 B/1	-	25	130	59
3	75 A/2	25 B/1	-	25	150	27
4	37,5 A/3	62,5 B/1	-	25	140	36
5	10 A/1	50 B/2	-	25	130	66
		40 B/3				
6	10,5 A/2	39,5 B/2	1,3 C/1	26,3	130	56
		50 B/3	3,9 C/2			
7	73,4 A/2	26,6 B/3	6,6 C/3	26,6	140	54

Patentansprüche

- Wirkstoffe enthaltende Zubereitungen in Form fester Teilchen, erhältlich durch innige Vermischung des Wirkstoffes mit einer wasserlöslichen Schmelze aus
 - 10 bis 90 Gew.-% eines wasserlöslichen Polymeren A einer Viskosität V_a von 1.000 bis 120.000 cps und
 - 10 bis 90 Gew.-% eines wasserlöslichen Polymeren B einer Viskosität V_b von 1 bis 500 cps
 als Trägersubstanz, wobei die Viskositäten V_a und V_b diejenigen einer 2 gew.-%igen wäßrigen Lösung bei 20 °C sind, gemessen nach der Kapillarmethode ASTM D 2363-72 (Europäisches Arzneibuch, Bd. III, S. 37) und Verarbeitung der Schmelze unter Formgebung zu den Teilchen.
- Wirkstoffe enthaltende Zubereitungen nach Anspruch 1, enthaltend
 - ein wasserlösliches Polymeres A einer Viskosität V_a von 3.500 bis 120.000 cps und
 - ein wasserlösliches Polymeres B einer Viskosität V_b von 1 bis 100 cps.
- Wirkstoffe enthaltende Zubereitungen nach Anspruch 1 oder 2, enthaltend
 - 10 bis 50 Gew.-% eines wasserlöslichen Polymeren A und
 - 50 bis 90 Gew.-% eines wasserlöslichen Polymeren B.
- Wirkstoffe enthaltende Zubereitungen nach den Ansprüchen 1 bis 3, enthaltend Methylcellulose, Hydroxypropylcellulose und/oder Hydroxypropylmethylcellulose als Polymeren A.

5. Wirkstoffe enthaltende Zubereitungen nach den Ansprüchen 1 bis 4, enthaltend Hydroxypropylcellulose, Polyvinylpyrrolidon und/oder N-Vinylpyrrolidon-Vinylacetat-Copolymere als Polymeren B.
6. Zubereitungen nach den Ansprüchen 1 bis 5, enthaltend Nifedipin als Wirkstoff.
7. Verfahren zur Herstellung der Wirkstoffe enthaltenden Zubereitungen in Form fester Teilchen gemäß den Ansprüchen 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß man den Wirkstoff mit einer wasserlöslichen Schmelze aus den Polymeren A und B innig vermischt und die Schmelze unter Formgebung zu den Teilchen verarbeitet.
8. Wirkstoffe enthaltende Pulver, Granulate, Tabletten und Pellets gemäß dem Anspruch 1 für die Verwendung als Arzneimittel.
9. Verwendung der Wirkstoffe enthaltenden Zubereitungen gemäß dem Anspruch 1 für die Zwecke des Pflanzenschutzes, in denen die Wirkstoffe verzögert freigesetzt werden sollen.



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung
EP 93 11 2464

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int.Cl.5)
X	US-A-4 259 314 (LOWEY H.) 31. März 1981 * Spalte 5 - Spalte 8; Beispiele 1-15 * * Ansprüche 1-4 * ---	1-5,8,9	A61K9/20
X	EP-A-0 320 051 (MERCK & CO INC) 14. Juni 1989 * Seite 3, Zeile 26 - Zeile 32 * * Seite 4 - Seite 5; Beispiele 2,4 * ---	1,2,4,8,9	
X	GB-A-2 207 353 (E.R. SQUIBB & SONS INC) 1. Februar 1989 * Seite 10 - Seite 13 * * Seite 14 - Seite 15; Beispiel 8 * * Anspruch 1 * ---	1-3,5,8,9	
D,X	EP-A-0 440 462 (MERCK & CO INC) 7. August 1991 * Seite 2, Zeile 26 - Zeile 30 * * Ansprüche 1-3 * ---	1-5,8,9	
X	EP-A-0 358 105 (BASF AG) 14. März 1990 * Seite 3, Zeile 20 - Zeile 31 * * Seite 6; Beispiel 9 * * Seite 10; Beispiele 5,8 * * Seite 11; Beispiel 77 * -----	1-3,5-9	RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int.Cl.5) A61K
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt			
Recherchemert DEN HAAG		Abschlußdatum der Recherche 7. Dezember 1993	Prüfer Boulois, D
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : mündliche Offenbarung P : Zwischenliteratur T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus andern Gründen angeführtes Dokument & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument			

EPO FORM 1501 03.92 (POMCO)

THIS PAGE BLANK (USPTO)